

La decisión de usar proteína C recombinante humana activada en sepsis: ¿importa el costo si el tratamiento es eficaz?

Tte. Cor. M.C. Melchor Sánchez-Mendiola*

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. La sepsis es una de las más graves enfermedades de la medicina moderna, se ha definido como un estado proinflamatorio y procoagulante fuera de control. Por primera vez en la investigación del tratamiento de la sepsis, se ha demostrado que una intervención terapéutica específica disminuye la mortalidad, la proteína C recombinante humana activada (drotrecogin alfa). Es necesario analizar la decisión de su uso, y discutir su costo-efectividad en pacientes con sepsis grave.

Objetivo. Revisar la literatura médica sobre el uso de drotrecogin alfa en sepsis grave en humanos, para determinar su eficacia y costo-efectividad, y elaborar un árbol de decisiones.

Tipo de estudio. Revisión, análisis de decisión.

Material y métodos. Se revisaron las siguientes bases de datos: Medline, Biblioteca Cochrane, Best Evidence Medicine Reviews, y Artemisa, con una estrategia diseñada para rescatar artículos clínicamente relevantes de eficacia terapéutica, análisis de decisiones y costo-efectividad relacionados con sepsis y drotrecogin alfa. Se elaboró un árbol de decisiones con la información encontrada y se evaluó críticamente la literatura existente sobre costo-efectividad en el uso del fármaco.

Resultados. La proteína C recombinante humana activada es eficaz para el tratamiento de la sepsis grave en adultos, y se confirma al analizar el árbol de decisiones que la máxima utilidad esperada se logra con el uso de la droga. La drotrecogin alfa es costo-efectiva para el tratamiento de la sepsis, incluso más que otras intervenciones como la resucitación cardiopulmonar, aunque no se han realizado estudios económicos sobre su uso en países en vías de desarrollo.

Conclusiones. La drotrecogin alfa activada constituye un avance muy importante en el manejo de la sepsis en humanos, ya que se ha demostrado su eficacia y costo-efectividad en países desarrollados. Es necesario reproducir estos estudios en países en vías de desarrollo.

Palabras clave: sepsis, proteína C recombinante activada humana, costo efectividad, análisis de decisiones.

The decision to use recombinant human activated protein C in sepsis: does the cost matter if the intervention is effective?

SUMMARY

Background. Sepsis is one of the most severe diseases in modern medicine, and it has been defined as an uncontrolled proinflammatory and procoagulant state. For the first time in sepsis research, a specific therapeutic intervention has been proven to decrease mortality, recombinant human activated protein C (drotrecogin alfa). It is necessary to analyze its use, and discuss its cost-effectiveness in patients with severe sepsis.

Purpose. To review the medical literature about the use of drotrecogin alfa in severe sepsis in humans, determine its cost-effectiveness, and elaborate a decision tree for its use.

Study design. Review, clinical decision analysis.

Methods. The following databases were reviewed: Medline, Cochrane Library, Best Evidence Medicine Reviews, and Artemisa with a strategy designed to retrieve clinically relevant papers about the efficacy of the drug, and about decision analyses and economic studies regarding use of the drug in sepsis. A decision tree was designed with the published information, and the cost-effectiveness literature was critically appraised.

Results. Recombinant human activated protein C is efficacious for the treatment of severe sepsis in adults, the analysis of the decision tree supports the concept that use of the drug maximizes expected utility. Drotrecogin alfa is cost-effective for the therapy of sepsis, even more so than other widely used interventions like cardiopulmonary resuscitation, however there are no published economic studies about the use of the drug in developing countries.

Conclusions. Drotrecogin alfa activated constitutes a very important advance in the management of sepsis, with proven efficacy in adult severe sepsis patients, and with reasonable cost-effectiveness in developed countries. It is necessary to replicate these findings in developing countries.

Key words: Sepsis, recombinant human activated protein C, clinical decision analysis, cost-effectiveness.

* Jefe del Departamento de Medicina Crítica Pediátrica. Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Correspondencia:

Dr. Melchor Sánchez Mendiola

Hospital Central Militar. A.P. 35-561. Lomas de Sotelo, México, D.F. 11649. Correo electrónico: melchor_sanchez@terra.com.mx

Recibido: Julio 7, 2003.

Aceptado: Agosto 12, 2003.

Introducción

Uno de los asesinos más antiguos y peligrosos en la historia de la humanidad es la sepsis, un complejo síndrome difícil de definir, diagnosticar y tratar. La sepsis es uno de los principales retos de la medicina moderna, se ha estimado que produce la muerte de 1,400 personas en todo el mundo diariamente, más de 500,000 personas al año. En Estados Unidos causa aproximadamente 751,000 casos por año (tres casos por cada 1,000 habitantes, 2.26 casos por cada 100 altas hospitalarias), con una mortalidad de 28.6% (215,000 muertes por año en el citado país).¹ En nuestra nación se desconoce con precisión la magnitud del problema, probablemente sea de una magnitud similar o mayor, debido a los limitados recursos hospitalarios para identificar y contener las infecciones nosocomiales en la mayoría de las instalaciones sanitarias.

El costo promedio por caso en EU es de aproximadamente 22,100 dólares americanos, con costos anuales totales de 16.7 billones de dólares a nivel nacional. Se ha proyectado que la incidencia aumentará 1.5% por año, lo que significa que habrá un millón de casos adicionales cada año en Estados Unidos, aumento debido al uso cada vez mayor de procedimientos invasores y el número creciente de pacientes vulnerables y de edad avanzada.¹ Es la causa principal de muerte en las unidades de cuidados intensivos no coronarias, causando más decesos que los cánceres de mama, colon y recto, pancreático y prostático combinados; 30% de las muertes ocurren dentro de un mes del diagnóstico, lo que revela una enfermedad aguda y devastadora.

Uno de los problemas en el estudio de la sepsis es la definición operativa del término, ya que forma parte de un continuo de la respuesta inflamatoria a la infección o al trauma del cuerpo humano. En 1992, el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* publicaron una conferencia de consenso sobre la definición de sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a una infección, al cual cuando se asocia con disfunción orgánica aguda como la insuficiencia respiratoria aguda, se le agrega el adjetivo de “grave”,² estas definiciones del espectro síndrome de respuesta inflamatoria sistémica-sepsis-choque séptico-disfunción orgánica múltiple han sido recientemente revisadas.³

A la sepsis se le ha conceptualizado fisiológicamente como una respuesta proinflamatoria y procoagulante a microorganismos patógenos invasores, existen varias intervenciones terapéuticas que integran un “estándar de cuidado” para el manejo de estos pacientes (antibióticos, catecolaminas, líquidos intravenosos y otros); sin embargo, el remedio mágico que ha eludido a los investigadores por más de dos décadas es la manipulación de los gatillos biológicos y moduladores funcionales de la sepsis, el arsenal terapéutico para esta enfermedad ha estado lleno de “balas de plata” potenciales, pero la mayoría de estos agentes farmacológicos no han soportado la prueba de fuego de los ensayos controlados con asignación al azar, el paradigma actual para documentar la efectividad de una intervención terapéutica.⁴

Una importante excepción es el uso de la drotrecogin alfa activada, una forma recombinante de la proteína C activada humana (PCA), una proteína endógena con propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias, que recientemente se ha demostrado que disminuye la mortalidad en pacientes adultos con sepsis grave.⁵ Drotrecogin alfa activada, el primer tratamiento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica para la sepsis grave, es considerado el agente biotecnológico más complejo que ha sido producido comercialmente, tomó más de dos décadas el determinar cómo desarrollar y manufacturar la molécula proteína C activada, de más de 400 aminoácidos.

En noviembre de 2001, la FDA aprobó a la proteína C recombinante humana activada (Xigris, Eli Lilly) para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave con un riesgo de muerte elevado, y ha habido una discusión intensa sobre las indicaciones clínicas apropiadas para el uso de este medicamento en pacientes críticamente enfermos, ya que es el primer agente farmacológico que ha sido probado efectivo en el tratamiento de la sepsis con evidencia científica de alta calidad. La droga tiene un costo elevado, de aproximadamente 7,000 dólares por tratamiento, una inversión sustancial en una época de limitaciones económicas en las unidades de cuidados intensivos.⁴ A la fecha, el medicamento ha sido aprobado en 28 países. El objetivo de este trabajo es analizar la decisión de utilizar o no la PCA en pacientes críticamente enfermos con sepsis, evaluar la evidencia publicada que apoya esta decisión, y discutir los aspectos de costo-efectividad del uso de este medicamento y su relevancia en países en vías de desarrollo.

Método

En primera instancia, se realizó una búsqueda de la literatura médica en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE de 1966 hasta abril de 2003, el primer número de la Biblioteca Cochrane de 2003, y en *Evidence-based medicine reviews* (la base de datos de OVID que incluye las revistas *Evidence-based Medicine* y el *American College of Physicians Journal Club*) hasta el primer número de 2003. Se utilizaron los términos MeSH: *sepsis*, *sepsis syndrome*, *protein C*, con estrategias para encontrar ensayos clínicos controlados con asignación al azar, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos en humanos, estudios de costo-efectividad, estudios de análisis de decisiones, artículos sobre calidad de vida relacionados con sepsis o cuidados intensivos, sin restricciones de idioma. Además se realizó búsqueda en la base de datos mexicana Artemisa, del volumen 1 al 10, con los mismo términos en español.

La bibliografía de los artículos identificados fue también revisada para artículos relevantes. Se buscó en la página web de la FDA información relacionada con la drotrecogin alfa activada. Como segundo paso, fueron seleccionados los artículos más relevantes para la evaluación crítica de los mismos, incluido el principal ensayo controlado con asignación al azar multicéntrico realizado con este medicamento, así

como los ensayos clínicos, los estudios de costo-efectividad, los estudios de epidemiología de la sepsis, y los artículos relacionados con sepsis y análisis de decisiones. El tercer paso consistió en el diseño y elaboración de un árbol de decisiones que describe de una manera explícita la decisión de usar PCA en sepsis grave y utilizar los datos obtenidos de la revisión de la literatura.

El árbol de decisiones se realizó con el software *Decision Analysis by TreeAge* (DATA versión 2.5 para Macintosh, TreeAge Software, Inc.). En cuarto lugar, se efectuó una revisión de los trabajos que se han publicado sobre estudios económicos de costo-efectividad del medicamento y se resumieron los costos y beneficios del uso de la droga. Para finalizar, se efectuó una discusión sobre la decisión para el uso de este agente farmacológico en pacientes con sepsis y las consideraciones económicas de su uso en unidades de cuidados intensivos de países en vías de desarrollo, y los aspectos éticos del uso de intervenciones terapéuticas de alto costo en países con limitaciones económicas.

Resultados

Se encontraron 187 artículos en la búsqueda inicial de las bases de datos mencionadas, y después de las estrategias específicas para hallar artículos clínicamente relevantes, fueron identificados los siguientes artículos: no hay revisiones sistemáticas o meta-análisis sobre el tema; hay seis artículos indizados como ensayos controlados con asignación al azar, pero cinco de ellos son aspectos diferentes del principal estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, que fue publicado en marzo de 2001 en la revista *New England Journal of Medicine*,⁵ y el restante es un estudio de fase II para definir la seguridad y dosis del fármaco, de tal manera que, en esencia, sólo hay un ensayo controlado con asignación al azar en humanos, estudio que fue financiado por la compañía Eli Lilly, empresa farmacéutica que fabrica el medicamento PCA con el nombre comercial de Xigris.

Hay 72 revisiones narrativas y editoriales sobre el tema; hay siete artículos indizados como estudios de costo-efectividad, sin embargo, sólo dos de ellos son realmente estudios de costo-efectividad metodológicamente válidos,^{6,7} los otros cinco son revisiones y editoriales relacionados con aspectos económicos del medicamento; sólo hay un artículo relacionado con análisis de decisiones en sepsis, sobre un modelo Markov del progreso de la enfermedad en el espectro síndrome de respuesta inflamatoria sistémica-choque séptico,⁸ y tres artículos relacionados con la calidad de vida en sobrevivientes de sepsis.⁹⁻¹¹ En la base de datos Artemisa no se encontró ningún trabajo específico sobre el tema.

Otra fuente de amplia información sobre la PCA y su uso en sepsis es la página de Internet de la FDA, en donde se encuentran disponibles en texto completo la solicitud de licencia para biológicos y otros documentos elaborados por Eli Lilly para la aprobación del medicamento, así como el análisis y discusión de la FDA para determinar la utilidad de la droga en sepsis.¹²

La evidencia científica más importante en lo que respecta a la eficacia de la PCA en adultos humanos con sepsis grave es el estudio de Bernard y colaboradores publicado en *New England Journal of Medicine*, por el grupo de estudio PROWESS (*Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), un estudio multicéntrico, con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, en donde un total de 1,690 pacientes aleatorizados fueron tratados (840 en el grupo placebo y 850 en el grupo tratado con drotrecogin alfa activada).⁵ La mortalidad a los 28 días en el grupo placebo fue de 30.8%, y en el grupo que recibió PCA fue de 24.7%, con base en un análisis primario de efectividad definido prospectivamente.

El tratamiento con PCA se asoció con una reducción del riesgo relativo de 19.4% para mortalidad a los 28 días (con un intervalo de confianza de 95% de 6.6 a 30.5), lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.005$). Esta estimación cuantitativa de la efectividad del medicamento es equivalente a una reducción absoluta de riesgo de 6.1%, y un número necesario a tratar (NNT) de 16 (sería salvada una vida adicional por cada 16 pacientes sépticos tratados con drotrecogin alfa activada). La incidencia de hemorragia grave (hemorragia intracraneal, sangrado que ponga en peligro la vida) fue mayor en el grupo que recibió drotrecogin alfa activada que en el grupo placebo (3.5% vs. 2.0%) ($p = 0.06$), información clínicamente significativa, ya que el estudio tenía criterios de exclusión que minimizaban el riesgo de sangrado en los sujetos de investigación, al ser la droga en estudio un fármaco con actividad anticoagulante, el potencial de desarrollar la citada complicación será aún más alto si el medicamento se utiliza con mayor liberalidad en un espectro más amplio de pacientes con sepsis. El estudio sugiere que un episodio de sangrado adicional ocurrirá por cada 66 pacientes tratados con la drotrecogin alfa activada.

Al utilizar los datos del estudio PROWESS,⁵ se diseñó un árbol de decisiones para representar de manera gráfica y explícita la decisión de usar drotrecogin alfa activada (APC) en pacientes con sepsis grave, se incluyeron las probabilidades de sobrevida y muerte en los pacientes tratados y en los no tratados, así como las probabilidades de un episodio de hemorragia grave, la utilidad de sobrevivir a la sepsis sin un episodio de sangrado se estimó en 0.8, y la utilidad de sobrevivir con un episodio de sangrado se estimó en 0.6 (*Figura 1*). El árbol de decisiones fue elaborado con la metodología y conceptos de la disciplina "análisis de decisiones clínicas",^{13,14} un enfoque sistemático a la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre, cuyas características principales son que es explícito, cuantitativo y prescriptivo, no descriptivo, con la intención de ayudar al médico a decidir qué *debería* hacer bajo determinadas circunstancias, de tal manera que sus decisiones sean consistentes con la evaluación que realiza de la estructura del problema de decisión, la cuantificación de la incertidumbre presente en el problema en lenguaje probabilístico, y la estimación de los desenlaces clínicos relevantes con resultados valiosos para el paciente.^{13,14}

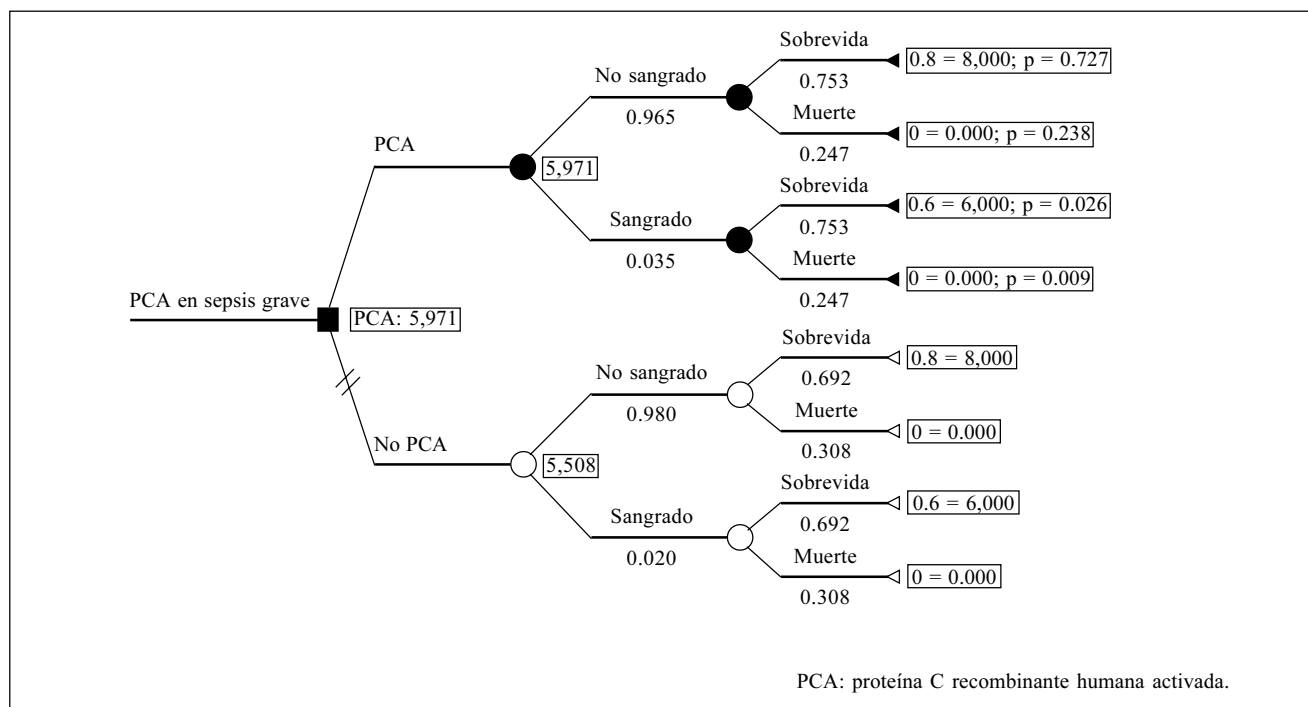


Figura 1. Árbol de decisión sobre el uso de drotrecogin alfa (PCA) en sepsis grave.

Los pasos principales de la elaboración de un árbol de decisiones son: identificar y delimitar el problema de decisión, estructurar el problema de la decisión en el tiempo, caracterizar la información necesaria para llenar la mencionada estructura, y elegir un curso preferido de acción.¹³ En la *figura 1* está representado gráficamente el árbol de decisiones sobre el uso de la PCA en pacientes con sepsis, el nodo de elección o decisión está representado con un cuadrado, y denota el punto en el tiempo en el cual el tomador de decisiones puede elegir uno de varios cursos alternativos de acción; los nodos de azar representan el punto en el tiempo en el cual uno de varios eventos posibles más allá del control del tomador de decisiones puede ocurrir, y están representados por círculos: los nodos de resultados o desenlaces están representados por triángulos al extremo derecho del árbol.

En cada rama del escenario del árbol de decisiones está anotada la cuantificación de la probabilidad de un evento específico, siguiendo la terminología y conceptos de probabilidad, de manera que la suma de las probabilidades de los eventos en cada nodo del árbol debe ser igual a uno.^{13,14}

Al extremo derecho del árbol están representados los desenlaces finales posibles para cada rama del árbol, con la anotación de sus “utilidades”. El término de “utilidades” en el lenguaje del análisis de decisiones es la representación cuantitativa del valor que le asigna a los resultados o desenlaces de la decisión la persona involucrada en la decisión, también con lenguaje probabilístico, de tal manera que el mejor estado de salud posible recibe una asignación de utilidad de 1.0, y el peor estado de salud posible (la muerte) recibe una asignación

cuantitativa de 0, y a lo largo de todo este rango de probabilidades se puede definir el valor que le asigna un paciente a un estado vital específico. Un ejemplo puede ser el vivir con secuelas de un accidente vascular cerebral, que cuantitativamente estaría más lejos del uno y cerca del cero que el vivir con dolor transitorio en el postoperatorio de una amigdalectomía, que estaría más cerca del uno y más lejos del cero (la utilidad del dolor en amigdalectomía sería mayor que el vivir con secuelas neurológicas), la magnitud específica de la utilidad es determinada por el tomador y/o el receptor del desenlace de la decisión, tomando en cuenta su percepción personal de la importancia vital del desenlace clínico.

Las “utilidades” usadas en el diseño del árbol son las relativas a la muerte como el peor estado de salud calificado con cero, y los estados intermedios con secuelas de hemorragia por la PCA, o la disminución en calidad de vida asociada con el sobrevivir a una hospitalización por sepsis en terapia intensiva. Los números fueron estimados de la revisión de la literatura, aunque no existen publicadas estimaciones de utilidades en sobrevivientes de sepsis que hayan sido validadas. El camino recomendado en el árbol de decisiones se basa en el concepto de “maximización de la utilidad esperada”,^{13,14} multiplicando la utilidad en el extremo derecho de la rama del árbol de decisiones por la probabilidad de su ocurrencia, lo que se llama “plegando el árbol hacia atrás” en terminología de análisis de decisiones, nos produce una cifra que resume la utilidad y su probabilidad, de tal manera que desde un punto de vista prescriptivo (lo que deberíamos hacer) el tomador de decisiones debe elegir la

opción que arroje el valor más alto de utilidad esperada, como se demuestra en la *figura 1*.

El árbol de decisión confirma la decisión sugerida por los resultados del estudio PROWESS, en el sentido de que el uso de la PCA en sepsis grave tiene una utilidad esperada mayor que el no usar la droga, lo que simboliza la decisión con una menor utilidad esperada por un par de líneas diagonales pequeñas que señalan que ese camino de decisión no es el mejor.

Las probabilidades numéricas utilizadas para elaborar un árbol de decisiones siempre tienen cierto grado de incertidumbre, y para entender los efectos de ésta en la decisión es conveniente realizar análisis con diferentes escenarios numéricos, lo que se denomina "*análisis de sensibilidad*" en el lenguaje de análisis de decisiones.¹³ Modificando las variables inciertas sobre un rango de valores considerado plausible, puede calcularse el efecto de la decisión.^{13,14} Se efectuó el análisis de sensibilidad de una vía, encontrando que el análisis es robusto a las premisas propuestas, de una manera similar a los análisis de costo-efectividad que se discuten a continuación.^{6,7} En relación con la evaluación económica del uso del medicamento, es muy importante tener claros los conceptos de los estudios de costo-efectividad, ya que existe en parte de la comunidad médica una falta de comprensión de los mismos, lo que fomenta la confusión y dificulta la comunicación de este tipo de estudios a los médicos clínicos, que son quienes van a tomar en última instancia la decisión de utilizar o no la intervención, por lo que deben estar familiarizados con los conceptos básicos de esta metodología.^{15,16} Los dos principios básicos que guían los estudios económicos en medicina son: no hay suficiente dinero para pagar todos los tratamientos posibles y, por otra parte, queremos obtener el mejor tratamiento al menor costo posible.

Existen diversos tipos de estudios de evaluación económica en medicina, esencialmente hay cuatro tipos de análisis de costos: minimización de costos, costo-beneficio, costo-efectividad, y costo-utilidad, todo depende del denominador o resultado de la intervención en estudio y de la manera de expresarlo (dólares, años de vida salvados, medición de utilidad, etc.), se refiere al lector a artículos de revisión sobre el tema para desarrollar una comprensión operativa más profunda y detallada de los conceptos citados.^{15,16} Los estudios más utilizados en medicina son los estudios de costo-efectividad, como los que discutiremos en esta revisión, que son aquellos estudios en que el numerador del cociente costo-efectividad (CCE) se cuantifica en dinero (costos), y el denominador se cuantifica en una medición específica de la efectividad de la intervención terapéutica, como vidas salvadas, años de vida ganados, o ganancia en años de vida ajustados a calidad (*QALYs*, por las iniciales en inglés de *Quality-Adjusted Life Year*, es decir, un año de vida en una condición de salud específica, por ejemplo a un año de vida con angina de pecho puede asignársele una utilidad de 0.7, de tal manera que si el paciente tiene una expectativa de vida de 10 años, esto sería equivalente a 7 *QALYs*, por la diferencia en la calidad de vida).

La solución al problema de costo-efectividad es el pagar y promover tratamientos con los mejores cocientes costo-efectividad (CCE), mientras más bajo es el cociente, más costo-efectivo es el tratamiento. Deberíamos catalogar a las intervenciones terapéuticas de acuerdo con su CCE, y utilizar nuestros recursos hasta agotarlos, al implementar los tratamientos de manera secuencial y progresiva del más costo-efectivo al menos costo-efectivo. Hay dos estudios publicados de costo-efectividad sobre el uso de la PCA en sepsis grave, con diferente metodología, pero con la misma conclusión: la drotrecogin alfa activada es costo-efectiva, a continuación se comentan los resultados de estos dos estudios.^{6,7}

El trabajo del Dr. Derek Angus y cols. fue publicado en la revista *Critical Care Medicine* a principios de este año, e incluye como autores a clínicos investigadores involucrados en el estudio PROWESS (inclusive el artículo en sí se llevó a cabo como la evaluación económica del estudio PROWESS original). Las estimaciones de efectividad y del uso de recursos se basaron en datos recolectados prospectivamente como parte del estudio PROWESS, las estimaciones de los costos hospitalarios se basaron en un subgrupo de pacientes que fue tratado en Estados Unidos, las proyecciones del tiempo estimado de vida fueron modeladas de fuentes publicadas y probadas en análisis de sensibilidad.

Los análisis fueron elaborados desde la perspectiva social de Estados Unidos, se limitó a los costos de atención de la salud directos e indirectos, excluyeron los costos no relacionados con la atención de la salud y se utilizó una tasa de descuento anual de 3% (la devaluación aproximada anual de los costos, se prefiere pagar más dinero en un futuro que tener que desembolsarlo en este momento). Utilizaron un caso-base de corto plazo, generado de datos clínicos obtenidos de los datos originales del seguimiento a 28 días del estudio original, y un caso-referencia de largo plazo basado en las estimaciones de tiempo de vida, costos y efectos de acuerdo con las guías del Panel de Costo-Efectividad en Salud y Medicina del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos.¹⁵ Para el caso de referencia, estimaron el efecto incremental como el número de años de vida y los años de vida ajustados a calidad o *QALYs*. Ajustaron la esperanza de vida utilizando el riesgo relativo de muerte para sobrevivientes de sepsis de 0.51, como ha sido reportado.

En virtud de que no hay datos publicados sobre la sobrevivencia a largo plazo ajustada para la calidad para sobrevivientes de sepsis grave, se asignó a cada sobreviviente de 28 días el promedio de sobrevivencia ajustada a calidad de alguien en la población general con la misma esperanza de vida. Las estimaciones de calidad de vida para la población general fueron tomadas del estudio *Beaver-Dam Health Outcome*, un estudio de cohorte longitudinal diseñado para proveer datos poblacionales sobre la calidad de vida relacionada con la salud para la modelación matemática de *QALYs* para las evaluaciones de costo-efectividad. Existen estudios previos que sugieren que los sobrevivientes de sepsis tienen una menor calidad de vida que la generalidad de la población. En este

estudio, el cociente de costo-efectividad (CCE) del caso-base es el cociente de los costos incrementales sobre los efectos incrementales de drotrecogin alfa activada comparada con placebo a los 28 días, y para el CCE del caso-referencia, dividieron la diferencia en costos durante toda la vida sobre la diferencia en años de vida o *QALYs* entre el tratamiento y el placebo.

Se realizaron análisis de sensibilidad múltiples uni y bilaterales para probar las premisas del modelo. El costo promedio de adquisición de la droga fue de 6,595 dólares estadounidenses por ciclo de tratamiento. En el cociente de costo-efectividad del caso-base a corto plazo, la drotrecogin alfa activada tuvo un costo de 160,000 dólares por vida salvada, y en el CCE para el caso-referencia a largo plazo, la drotrecogin alfa costó 33,300 dólares por cada año de vida ganada, ajustando para la calidad de la sobrevida tuvo un costo de 48,800 dólares por *QALY*.

Los CCE para el caso-base y el caso-referencia fueron generalmente robustos en los análisis de sensibilidad, al variar las premisas y estimaciones de costos y efectos en un rango razonable, la costo-efectividad de la drotrecogin alfa permaneció debajo de 100,000 dólares por *QALY* aún si la sobrevida promedio disminuía 4.6 años. En el análisis de subgrupos, la mayoría de las simulaciones estaban debajo de los umbrales de 500,000 dólares por vida salvada y 10,000 dólares por *QALY* ganado. De tal manera que, excluyendo los costos de adquisición de la droga, encontraron que el tratamiento no incrementaba significativamente los costos o el uso de recursos a corto plazo.

Los cocientes de costo-efectividad mencionados son similares o mejores a los de muchas estrategias de atención de la salud ampliamente utilizadas y aceptadas en Estados Unidos y el resto del mundo, el CCE de la drotrecogin alfa parecer ser mejor que el de los desfibriladores implantables, el trasplante de pulmón y la resucitación cardiopulmonar.⁶ Angus y cols. no estimaron los CCE desde la perspectiva de otros países principalmente por las dificultades logísticas asociadas con la estimación concurrente de costos fuera de Estados Unidos; sin embargo, este análisis provee un importante punto de referencia.

La otra evaluación económica de la PCA en sepsis grave fue publicada el año pasado en *New England Journal of Medicine*, por el Dr. Braden Manns y cols., de Alberta, Canadá.⁷ Ellos utilizaron un horizonte analítico de la duración de una vida, y calcularon el costo por año de vida ganada con el uso de APC comparado con el tratamiento convencional habitual para pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos con sepsis grave.

Para el análisis basal utilizaron la perspectiva del pagador de los servicios de salud y en el análisis de sensibilidad tomaron la perspectiva social más amplia, incorporando el efecto de los costos indirectos por la producción laboral perdida debida a las muertes antes de tiempo. Decidieron no ajustar a la calidad de vida en los análisis basales, ya que nadie ha definido puntuaciones de utilidades válidos para sobrevivientes de sepsis; sin embargo, la calidad de vida re-

lacionada con la salud es reducida en los sobrevivientes de sepsis, y esta reducción se consideró en el análisis de sensibilidad.

Los costos y los años de vida fueron descontados a una tasa anual de 5%. Los costos se calcularon en dólares canadienses y fueron convertidos a dólares norteamericanos. Empezaron un estudio de cohorte para obtener estimaciones precisas de mortalidad y costos de atención de la salud para sobrevivientes de sepsis, y para calcular la costo-efectividad del tratamiento con drotrecogin alfa utilizaron un modelo Markov, que representa de una manera compacta situaciones en las que existe un riesgo constante de que un paciente cambie de un estado de salud a otro, basándose en la premisa de que hay un conjunto de estados de salud posibles, especificaron la probabilidad por unidad de tiempo de que un paciente en un estado de salud dado “transicione” a cada estado de salud posible.

En el modelo Markov utilizado consideraron las transiciones semanales entre cualquier par de cuatro estados clínicos: vivo en la Unidad de Cuidados Intensivos, vivo en la sala de hospital, vivo en casa, y muerto; se crearon modelos separados para analizar la costo-efectividad del tratamiento con PCA en dos subgrupos definidos de acuerdo con la puntuación de *APACHE II* (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), una escala de evaluación de la descompensación fisiológica del enfermo utilizada para determinar la gravedad y el pronóstico de adultos críticamente enfermos, en la que mientras más alta es la puntuación más grave está el paciente y peor es su pronóstico.¹⁷ Como su valor de utilidad basal utilizaron 0.6, que es la estimación de la calidad de vida relacionada a la salud global en un grupo de pacientes hospitalizados en Cuidados Intensivos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, un año después de ser dados de alta del hospital, estos pacientes tienen una morbilidad y mortalidad asociada similares a las de los pacientes con sepsis.

Realizaron análisis de sensibilidad variando sus estimaciones de mortalidad 25%, y el costo del hospital y atención de la salud subsecuente 50%, realizando una simulación Monte Carlo para enfrentar las limitaciones del análisis de sensibilidad univariado (la simulación Monte Carlo consiste en modelar miles de pacientes con el modelo Markov, obteniendo una aproximación bastante precisa de la utilidad total esperada al iniciar en un estado de salud dado).

En el análisis de costo-efectividad, el costo por año de vida ganada al tratar pacientes con drotrecogin alfa fue de 27,936 dólares norteamericanos, lo que es significativamente más costo-efectivo el tratar pacientes con una puntuación de *APACHE II* de 25 o más (19,723 dólares por año de vida ganada) que el tratar aquellos pacientes con *APACHE II* de 24 o menos (575,054 dólares por año de vida ganada).

El análisis no fue sensible a variaciones plausibles en las estimaciones del costo, la tasa de descuento o la inclusión de costos indirectos. Hay una probabilidad de 86% de que el uso de la PCA para todos los pacientes con sepsis grave sería costo-efectiva si uno estuviera dispuesto a pagar 50,000

dólares por año de vida ganada ajustado a calidad (*QALY*). Hay controversia en cuanto a que los resultados de un análisis económico realizado en un país puedan ser generalizados a otros países, sin embargo, en este análisis los resultados no fueron sensibles a las estimaciones de costos hospitalarios inmediatos o costos de atención de la salud subsecuentes, que son las variables que más probablemente cambien de un país a otro. En el estudio *PROWESS* se incluyeron pacientes de once naciones, y no se reportó variación en la efectividad del medicamento entre los diferentes países.⁴

Discusión y conclusiones

Las decisiones clínicas en medicina de Cuidados Críticos y Terapia Intensiva son procesos cognitivos de un alto nivel de complejidad y sofisticación, tal vez más que en otras áreas de atención de la salud, en el sentido de que deben tomarse múltiples decisiones en el contexto de eventos fisiopatológicos dinámicos y extremadamente complejos, en donde una gran cantidad de fenómenos biológicos ocurren simultáneamente, lo que involucra a la mayor parte de los aparatos y sistemas orgánicos de maneras cuali y cuantitativamente diferentes.

Estas decisiones deben tomarse rápidamente la mayoría de las ocasiones, de tal manera que no hay mucho tiempo para “sentarse a pensar”, localizar y evaluar críticamente los trabajos de investigación sobre el problema específico, o “reflexionar sobre la acción”, además las consecuencias de la decisión pueden tener un impacto enorme en la vida y bienestar del enfermo de una manera inmediata o a largo/mediano plazo, y finalmente, muchas de las decisiones que tomamos en el contexto citado no están sustentadas en evidencia científica sólida de nivel I. Estas consideraciones no significan que no debamos hacer lo humanamente posible para integrar la mejor evidencia científica disponible en el manejo de nuestros pacientes críticamente enfermos, pero debemos reflexionar e internalizar esta problemática para utilizar con eficacia y eficiencia la metodología de medicina basada en evidencias en las unidades de Cuidados Intensivos.

La proteína C activada o drotrecogin alfa es el primer agente biológico aprobado en Estados Unidos y en otros países para el tratamiento de la sepsis grave, su éxito vino después de dos décadas de intensa y costosa investigación, y más de 20 grandes ensayos clínicos de otras terapéuticas potenciales para sepsis. Es un poco irónico que, después de esperar tanto para un tratamiento farmacológico efectivo para la sepsis, gran parte de la comunidad médica tiene un comportamiento escéptico y temeroso para adoptar la innovación, probablemente por diversos factores: el costo que implica un desembolso importante en el momento de la atención del paciente, el hecho de que la investigación fue patrocinada por una compañía farmacéutica, y la tradicional manera de ser conservadora de los profesionales de la salud, que están dispuestos a esperar un poco más hasta tener datos adicionales sobre la eficacia, efectividad y seguridad del medicamento en un espectro más

amplio de pacientes con sepsis, no sólo en los casos más graves.

La difícil tarea a que ahora se enfrentan los clínicos es decidir cuáles pacientes debieran recibir drotrecogin alfa y si el saldo de los datos disponibles apoya su uso en pacientes con sepsis. Ha habido una gran cantidad de discusión sobre el tema en el último año, un par de artículos de opinión publicados en *New England Journal of Medicine* ejemplifican la problemática de esta decisión, y traen a la luz y a la opinión pública aspectos de la investigación realizada patrocinada por la industria farmacéutica que de otra manera la comunidad médica no hubiera percibido.^{18,19} Estos artículos fueron escritos por personas involucradas en el Comité Consejero de Drogas Antiinfecciosas de la FDA que estuvo a cargo de la evaluación de la drotrecogin alfa y su papel en el tratamiento de sepsis, y en ellos se señalan varias preocupaciones sobre la metodología del estudio *PROWESS* que producen dificultad para evaluar objetivamente la calidad de la evidencia del trabajo.

Esta situación se vio reflejada en el momento del voto del Comité, que se dividió 10 contra 10 para decidir si la drotrecogin alfa es segura y eficaz. Las principales preocupaciones fueron: hubo cambios en el protocolo del trabajo ya cuando se efectuaba la investigación, así como en el lote del medicamento que se estaba utilizando, que parecían dividir el estudio *PROWESS* en dos fases discernibles en las cuales la eficacia de la drotrecogin alfa era diferente; había nueva información sobre la eficacia de la droga en varios subgrupos de pacientes, se incrementó la mortalidad comparada con el placebo en los pacientes de más bajo riesgo, con una puntuación APACHE II en el primer cuartil, de 3 a 19; y había nueva información sobre la toxicidad de la droga, de tal manera que la incidencia de sangrado grave pudiera aumentar cuando la drotrecogin alfa se utilizara en circunstancias menos controladas en la comunidad.¹⁸

Otro problema es el uso de la puntuación de gravedad APACHE II, la cual es el mejor predictor del beneficio para la sobrevida con el uso de PCA, sin embargo, no existe precedente alguno para utilizar la escala APACHE II para seleccionar pacientes para terapéuticas novedosas, además de que es una puntuación dinámica que depende del momento en que se mide, lo que puede ser un problema en un paciente críticamente enfermo. Por otra parte, se ha documentado variabilidad intra e interobservador en la determinación de esta escala aun en médicos especialistas con experiencia en terapia intensiva, que puede ser hasta de 10 a 20%, y el uso de esta puntuación como prueba de cribado para determinar cuáles pacientes deberían recibir un nuevo tratamiento no ha sido validado.^{18,19} Estos cuestionamientos han sido respondidos por los investigadores del estudio *PROWESS* y la compañía Eli Lilly, la cual a solicitud de la FDA se ha comprometido a realizar ensayos controlados con más de 13,000 pacientes para investigar el uso de drotrecogin alfa en pacientes con sepsis y menor riesgo de muerte, en pacientes pediátricos, y en situaciones clínicas en donde se usen otros anticoagulantes, estos estudios se llevan a cabo en el momento actual.^{19,20}

Es sorprendente la relativa escasez de artículos publicados sobre el uso de los conceptos de análisis de decisiones en sepsis, Rangel-Frausto y cols.⁸ reportaron las probabilidades transicionales para cada una de las etapas de la cascada de la sepsis si se utiliza el modelo multiestadio Markov, como parte de un estudio de cohorte prospectivo de 2,527 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, prediciendo la probabilidad de movimiento hacia o desde las otras etapas más graves (sepsis, sepsis grave, choque séptico).

Este modelo podría usarse para predecir la reducción en disfunción de órganos blanco y mortalidad con el uso de nuevos agentes farmacológicos efectivos para el tratamiento de la sepsis, como es el caso de drotrecogin alfa. No existen puntuaciones de las utilidades para los sobrevivientes a largo plazo de sepsis que hayan sido validadas, y el estudio *PROWESS* no analizó el tema de la calidad de vida en los sobrevivientes, concretándose principalmente a la mortalidad a los 28 días del tratamiento, de tal manera que hay una imperiosa necesidad de incluir la calidad de vida como un desenlace clínicamente importante en los estudios subsecuentes de drotrecogin alfa en humanos, así como en las diferentes investigaciones que se efectúen sobre intervenciones terapéuticas en sepsis.

La decisión de utilizar intervenciones terapéuticas novedosas y de alto costo en las unidades de cuidados intensivos coloca en una situación difícil al clínico, ya que aunque existe evidencia científica de nivel I que demuestra que la drotrecogin alfa activada puede proveer beneficio y salvar la vida de algunos pacientes, y de que la intervención mencionada es costo-efectiva, existe la necesidad de incrementar nuestra comprensión del papel de la proteína C recombinante activada en sepsis con estudios adicionales que repliquen los hallazgos del estudio *PROWESS* en poblaciones similares y en otros grupos de enfermos, así como el reporte objetivo y actualizado de la experiencia clínica que se está acumulando al usar el medicamento en los países en que ha sido aprobado.

Los temas y conflictos éticos y económicos que se colocan en la mesa de discusión en los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo cuando el punto de incluir drotrecogin alfa activada en el armamentario terapéutico de la institución hospitalaria está incluido en la agenda, son múltiples, variados, contradictorios y no tienen una respuesta fácil o definitiva. El problema de llevar los hallazgos de la investigación científica moderna a la práctica de la medicina en los países en vías de desarrollo se complica por diversos factores: presupuestos de atención sanitaria limitados, corrupción en diferentes niveles, el papel preponderante de las compañías farmacéuticas en el proceso de educación y desarrollo profesional continuo de los médicos, la falta de regulación de los medicamentos, promoción directamente al médico de los medicamentos por la industria, sistemas de atención de la salud ineficientes, falta de patrocinio confiable para la investigación a diferentes niveles, falta de incentivos para que el trabajador de la salud provea atención de calidad, y factores políticos a nivel gubernamental e institucional del sistema de salud de cada país.²¹

Todos estos factores inciden en la captación de innovaciones y su implementación en el sistema de salud, aunque probablemente el principal componente de esta problemática es la comunidad médica misma, con varios aspectos educativos, conductuales, económicos, éticos y de conflicto de intereses que influyen sobre la toma de decisiones de cada médico individual y de las agrupaciones especializadas de profesionales, cuestiones que no han sido apropiadamente evaluadas y abiertamente discutidas en los países en vías de desarrollo, y que contribuyen a las dificultades inherentes a la introducción de una nueva intervención terapéutica en un sistema de salud desorganizado. Sin una regulación apropiada y al no tener en cuenta el hecho de que la industria farmacéutica posee un poderío económico superior a la mayoría de las instituciones públicas, con una gran capacidad de modificar la conducta de prescripción terapéutica de los médicos, podría surgir la situación en la que la drotrecogin alfa activada se utilice en exceso en algunos sectores de la población, para indicaciones clínicamente inapropiadas, y pudiera consumir el limitado presupuesto de familias y hospitales que podría usarse en otras medidas e intervenciones terapéuticas y preventivas más básicas y costo-efectivas.

Lo que es costo-efectivo y ético en un país desarrollado puede no serlo en un país en vías de desarrollo, desde el punto de vista de la sociedad o del individuo que tienen que sufragar los costos de la atención de la salud, y que pudieran tener otras prioridades para la asignación de recursos económicos. El hecho de no haber encontrado trabajos publicados relacionados con el tema en la base de datos mexicana Artemisa, que incluye las principales revistas mexicanas de texto completo, es hasta cierto punto reflejo del escaso número de publicaciones relacionadas con estudios económicos y de costo-efectividad de intervenciones terapéuticas realizadas en nuestro medio, por una serie de razones de diversa índole, como es la dificultad de identificar los costos de una intervención en nuestras instituciones.

Hay una carencia importante de estudios de costo-efectividad realizados con metodología apropiada en países en vías de desarrollo, que integren sus estimaciones locales de los costos directos e indirectos, y que sean publicadas en revistas de investigación biomédica con proceso editorial de arbitraje por pares. Esta situación más el hecho de que la mayoría de los médicos clínicos tienen un adiestramiento limitado en la comprensión de la metodología de los estudios económicos en medicina, resulta en un escenario en donde es difícil tener discusiones abiertas y fundamentadas para determinar cuál es la mejor opción, y convencer si es necesario a los clínicos y administradores de la salud de países en vías de desarrollo sobre las bondades de implementar una intervención terapéutica novedosa y efectiva en su entorno de trabajo.

Referencias

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.

2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
4. Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 966-7.
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1-11.
7. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, et al. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 993-1000.
8. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 185-90.
9. Konopad E, Noseworthy TW, Johnston R, et al. Quality of life measures before and one year after admission to an intensive care unit. *Crit Care Med* 1995; 23: 1653-9.
10. Heyland DK, Hopman W, Coe H, et al. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short form 36: A valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000; 28: 3599-605.
11. Rublee D, Opal SM, Schramm W, et al. Quality of life effects of antithrombin III in sepsis survivors: results from the KyberSept trial [ISRCTN22931023]. *Crit Care* 2002; 6: 349-56.
12. FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee. FDA briefing document: drotrecogin alfa (activated) [recombinant human activated protein C (rhAPC)] Xigris, BLA#125029/0. Rockville, Md.: Food and Drug Administration, September 12, 2001 (Accessed May 10, 2003, at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_02_FDA briefing.pdf)
13. Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein AS, et al. Clinical decision analysis. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1980.
14. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI. Medical decision making. Boston, MA: Butterworths; 1988.
15. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, et al. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine: Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-7.
16. Coughlin MT, Angus DC. Economic evaluation of new therapies in critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl. 1): S7-S16.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
18. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, et al. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1027-30.
19. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1030-4.
20. Giroir BP. Recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis: is there a role in pediatrics? *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 92-6.
21. Garner P, Kale R, Dickson R, Dans T, Salinas R. Getting research findings into practice. Implementing research findings in developing countries. *BMJ* 1998; 317: 531-5.